<症 例>

激 症 肝 炎 の 3 治 験 例*

岩 垂 信 井 内 正 彦**

激症肝炎は、急速かつ広範に肝実質の壊死が進行するために、きわめて予後不良の疾患とされている。したがって、その治療法に関しても絶対的なものはなく、悲観的であった。しかし、最近交換輸血の有効性が報告され¹⁾、前途に光明が見出されるようになった。一方、従来から行われてきた副腎皮質ホルモンの大量療法は、その効果に賛否両論があり、むしろ否定的でさえある。しかし、協研者井内らは、最近激症肝炎 20 例についての臨床的観察を行い、その治療に関し、副腎皮質ホルモンの有効性を述べた²⁾。著者らも、最近、副腎皮質ホルモンの使用により、幸いに救命しえた 3 症例を経験したので、その臨床経過を述べ、あわせて生化学的検査成績の変動、腹腔鏡、肝生検像等の変化について検討を加えたので報告する。

症 例

症例 1 16 才、女。

主訴：黄疸、精神錯乱。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：特記すべきものはないが、平生から偏食である。

現病歴：昭和 44 年 5 月 8 日、感冒気味で、38°C の発熱があり、サルファ剤を服用した。5 月 10 日黄疸出現、5 月 13 日朝から食思不振が強まり、かつ精神反応が緩徐となり、次第に錯乱状態が認められるようになり、5 月 14 日入院する。

入院時理学的所見ならびに諸検査成績：体格、栄養中等度、軽い黄疸を認める。応答は鈍麻、錯乱気味であるが、羽ばたき振顫はない。肝濁音界は縮小する。体温は 36.5°C、血圧は 148/70、末梢血液では、赤血球 452 万、Hb 13.2 g/dl、白血球 7,800、プロトロンビン時間 32" (18%)、血沈 1 時間 3 mm、2 時間 10 mm、尿蛋白 (+)、ウロビリノーゲン (±)、ビリルビン (+) である。肝臓能検査では、MG 60×、総ビリルビン 14.1 mg/dl、

図 1. 症例 1: K. I., 16 才、女。臨床経過、検査成績。

直接ビリルビン 9.4 mg/dl、S-GOT 1,130、S-GPT 2,360、LDH 1,200、A/G 1.3、 γ -グロブリン 18.37%、Al-P 3.0 (B. L)、ZTT 8 である。血清 Na 138.6 mEq/l、K 4.0 mEq/l、Cl 105 mEq/l、N-P-N 51.5 mg/dl、総コレステロール 200 mg/dl であった。

経過の概要：激症肝炎、肝性昏睡の診断のもとに、直ちに副腎皮質ホルモンを使用した。すなわち、5 月 14 日から 5 月 19 日までデキサメタゾン計 60 mg を使用した。その後 6 月 10 日までその維持量を用いた。

図 1 は、意識障害の経過および諸検査成績の推移を示す。すなわち、14 日夜から錯乱状態が著明となり、時々嗜眠状態を示した。15 日は極度に達し昏迷状態を示したが、16 日未明から好転しはじめ、18 日にはまったく覚醒し、その後順調に経過した。血清ビリルビンは意識障害の発展におくられて上昇し、16 日には 18.8 mg/dl と極値に達した。これに反し、血清トランスアミナーゼ値は、入院以来経過とともに急速に下降し好転している。N-P-N、プロトロンビン時間も経過とともに好転した。

図 2 は、1 ヶ月後に行った腹腔鏡所見である。一部陥凹部を認めるのみで異常所見はほとんどない。肝生検像

* 本文の要旨は第 6 回日本肝臓学会東部会にて報告した。

**M. Iwatare: 社会保険山梨病院; M. Iuchi: 市立甲府病院。

図 2. 症例 2: 腹腔鏡. 左葉表面一部陥凹部を認めるが, その他変化は少ない.

図 4. 症例 1: 門脈域に軽度の線維化がみられるが, その他変化はない (H-E x300).

図 3. 症例 1: 肝生検像. 小葉構造は正常. 中心静脈壁の肥厚, 小壊死巣が散見されるが変化は少ない (H-E x150).

図 5. 症例 2: T.E., 36 才, 女. 臨床経過, 検査成績.

では, 図 3, 4 のごとく, 小葉構造は正常に保たれる. 中心静脈壁の肥厚があり, その部の肝細胞に軽度の変性所見がみられ, 小壊死巣も散見されるが, 星細胞の増生はみられない. 門脈域では軽度の線維化がみられるほか, 胆管増生, 細胞浸潤は認めない.

症例 2 36 才, 女.

主訴: 意識障害.

家族歴: 特記すべきものなし.

既往歴: 子供のころ日本住血吸虫症に罹患.

現病歴: 昭和 46 年 1 月, 3 回目の出産に当たり, 帝王切開をうけ 400 cc の輸血を受けた. 同年 3 月 25 日から関節痛出現, 3 月 29 日尿は暗赤色となり, 30 日には発熱, 吐心, 軽い意識障害が出現し入院する.

入院時理学的所見ならびに諸検査成績: 体格, 栄養は

中等度. 軽い黄疸がある. 意識はなく昏睡状態で時々けいれん発作を伴う. 肝濁音界は縮小する. 血圧 160/90, 末梢血液では赤血球 311 万, 白血球 12,400, Hb 10 g/dl, 尿中蛋白 (+), ウロビリノーゲン (+), 血清 Na 143 mEq/l, K 4.1 mEq/l, urea-N 28 mg/dl, 血清コレステロール 128 mg/dl. 肝機能検査では, MG 16×, 総ビリルビン 1.8 mg/dl (直接ビリルビン 0.8 mg/dl), S-GOT 2,000 以上, S-GPT 2,000 以上, 総蛋白 6.1 g/dl, γ-グロブリン 19.8%, Al-P 18 (K.A), ZTT 18, 血中アンモニア 116 μg/dl, 血清鉄 228 γ/dl, LIBC 0, Au-Ag (+) であった.

経過の概要: 急性肝炎, 肝性昏睡の診断のもとに, プレドニゾロンを使用した. 3 月 30 日から 4 月 6 日まで総計 370 mg 使用, 以降 4 月 30 日まで維持量を使用し

図 6. 症例 2: 腹腔鏡. 左葉表面, 軽度の凹凸, 軽いうっ滞が認められる.

図 7. 脾影を認める.

た.

図 5 は, 意識障害の経過, および諸検査成績の推移を示す. すなわち, 入院日 3 月 30 日の夕方にはまったく昏睡状態となり 4 月 1 日まで続いたが, 3 日目からやや回復, 6 日後にはほとんど覚醒した. 血清ビリルビン値は, 意識障害の発展におくれて上昇し, 昏睡度Ⅱ度に回復した 4 月 2 日 12.8 mg/dl と極値に達し, 以後好転した. これに反し血清トランスアミナーゼ値は, 昏睡の持続するにもかかわらず下降し順調に経過した. アンモニア値に著しい変動はないが, 血清鉄は経過とともに尋常化し, LIBC も病勢の推移とよく相関した. Au-Ag は 1 ヶ月後には陰性化した.

図 6 は, 約 1 ヶ月後の腹腔鏡所見である. 軽度の凹凸はあるが平滑に近い白色肝で, 軽い胆汁うっ滞所見が認められた. また脾を認めた. 図 8, 9 はその肝生検像である. 小葉構造は正常に保たれる. 肝細胞に著明な大小不同, 配列の不整を認めず, 一部に単細胞壊死を認めるのみである. 静脈洞内への細胞浸潤 (一部好中球) も軽

図 8. 症例 2: 肝生検. 小葉構造正常に保たれる. 一部に単細胞壊死を認め, 静脈洞内への細胞浸潤を軽度に認める. 門脈域は中等度に拡大 (Gitter $\times 60$).

図 9. 症例 2: 門脈域に中等度の拡大と線維化を認める. 胆管増生は著明で胆栓の詰まった胆管もみられる (H-E $\times 150$).

度に認められる. 星細胞の増生軽度, 中心静脈壁の肥厚を認める. 門脈域は中等度に拡大し, 線維化も中等度にみられるが増生線維は比較的幼若である. 胆管増生は著明で胆栓の詰まった胆管もみられる. リンパ球と好中球の浸潤も中等度にみられる.

症例 3 28 才, 女.

主訴: 意識障害.

家族歴: 特記すべきものなし.

既往歴: 小学生時代, 日本白血吸虫症に罹患, スチブナールによる治療を受けた.

現病歴: 妊娠 7 ヶ月で順調に経過してきたが, 46 年 10 月 6 日性器出血あるため, 10 月 7 日黄体ホルモンの注射をうけたところ, 10 月 8 日夕からけいれん発作,

ついて意識障害が出現、まもなく昏睡状態となる。10月9日朝から黄疸もみられるようになり入院する。

入院時理学的所見ならびに諸検査成績：体格、栄養中等度。軽い黄疸を認める。意識なく昏睡状態でけいれん発作を伴う。腹部は妊娠のため膨満。肝濁音界は縮小する。血圧 138/90、体温 38°C。末梢血液では、貧血なく白血球 7,000。尿中ウロビリノーゲン (H)，血清 Na 141 mEq/l、K 4.9 mEq/l、urea-N 21 mg/dl、総コレステロール 160 mg/dl。肝機能検査では、MG 12×、総ビリルビン 1.8 mg/dl (直接ビリルビン 0.9 mg/dl)、S-GOT 3,000 以上、S-GPT 3,000 以上。総蛋白 7.1 g/dl、γ-グロブリン 25.7%、Al-P 10 (K. A)、ZTT 12、アンモニア 96 μg/dl、血清鉄 210 γ/dl、LIBC 0、Au-Ag (H) であった。

経過の概要：激症肝炎、肝性昏睡の診断のもとに、プレドニゾロンを使用した。すなわち、10月9日～10日の2日間にプレドニゾロン 280 mg を使用、危機を脱した。さらに、10月11日には人工分娩を行い、10月28日まで総量 440 mg 使用した。

図 10 は、意識障害の経過、および諸検査成績の推移を示す。上記のごとく、副腎皮質ホルモン等の使用により、翌日にはけいれん発作はとれ意識も回復しはじめ、3日後にはほとんど正常となった。血清ビリルビン値は、昏睡の回復に反して増量し、覚醒後2～3日で 12mg/dl の極値に達している。これに反し、血清トランスアミナーゼ値は経過とともに好転し、急速に正常値に復した。アンモニア値は、全経過を通じて正常範囲内の値を示したが、血清鉄、LIBC 値は病勢の推移とよく相関を示した。Au-Ag は、約1ヵ月後の検査で陰性化した。

図 11 は、1ヵ月後の腹腔鏡所見でほとんど異常所見を認めない。図 12、13 はその肝生検像である。小葉構造は正常に保たれている。肝細胞に著明な大小不同を認めないが、所々に小壊死巣が散見され、静脈洞内に軽度の好中球の浸潤と星細胞の増生が認められ、また、軽い胆汁うっ滞の所見が認められるが、その他変化は少ない。

考 案

激症肝炎は、発症 10 日以内に高度の肝機能不全を招き、脳症状を呈し、昏睡死の転帰をとる予後不良の疾患である。本邦における発症頻度も諸家の報告により異な

図 10. 症例 3 : N. T., 28 才, 女. 臨床経過, 臨床成績.

図 11. 症例 3 : 腹腔鏡. 左葉表面, ほとんど変化を認めない。

図 12. 症例 3 : 肝生検. 小葉構造は正常に保たれる。小壊死巣を散見し、好中球の浸潤と星細胞の増生を軽度にも認める (Gitter ×60)。

図 13. 症例 3: 門脈域を中心とした拡大像. 変化は少ない (H-E ×300).

るが、協研者井内は、激症肝炎 20 例について臨床的観察を行い、甲府盆地周辺にその発生頻度の高いことを述べ、その理由として慢性日本住血吸虫症性肝障害の存在を強調した²⁾。我々の自験例は、3 例とも 16 才～36 才の比較的若い女性で、いずれも発症後 2～6 日の間に急激に進行し、昏迷または昏睡状態となっている。

昏睡度は、Adams and Foley の分類³⁾により、I～IV 度に分けたが、第 1 例は発病 6 日目から精神反応が緩徐となり、切迫昏睡の状態となり、昏睡度は 2 度、入院後 2 日目に 3 度に達した。第 2 例は発病後 5 日、第 3 例は発病後 2 日で昏睡度 4 度に達し入院している。第 1 例は感冒でサルファ剤の服用、第 2 例は輸血の既往のあること、第 3 例は、妊娠 7 ヶ月で性器出血のため黄体ホルモンの注射をうけたこと、また、第 2、3 例とも日本住血吸虫症の既往あることなどが発病の速因、または誘因となった可能性が考えられる。意識障害の持続期間は 3～6 日間、第 2、3 例は、4 度の昏睡状態がそれぞれ 3～4 日間持続し、けいれん発作を伴った。

激症肝炎時における肝性昏睡の治療に関しては、従来から副腎皮質ホルモンが主役をしめていた。その有効性に関する正確な機序は不明ではあるが、肝に対する同化作用、肝血流の改善の他に、脳浮腫の除去など中枢作用が重要視される。一方、消化管出血などの出血傾向の増強、電解質異常など、副作用の面から肝性昏睡の治療として適当でないとする意見があり、批判的な見方が強い⁴⁻⁶⁾。しかし、副腎皮質ホルモンは発病早期に大量を使用すれば効果が期待できるといわれ、協研者井内は、激症肝炎 20 例中の生存例は 9 例 45% で、副腎皮質ホルモンを使用した 13 例中 9 例が生存したと述べ、その

有効性を力説している²⁾。私どもの 3 症例も、発病当初より大量使用し救命しえたもので、同剤の使用は一応試むべきものと考える。

入院時の生化学的検査では、S-GOT 1,130～3,000 以上、S-GPT 2,360～3,000 以上と著明な高値を示し、S-GPT>S-GOT であった。また、LDH も増量を示した。総ビリルビン値は 1.8～14.1 mg/dl で、比較的低値を示したが、漸次増量傾向を示した。血清鉄は 210～228 γ/dl で高値を示し、LIBC は 2 例に 0 であった。血清電解質は 3 例とも異常を認めなかった。また、白血球増多、プロトロンビン値の延長が認められ、中等度の発熱もみられた。2 例に Au-Ag (++) であった。1 例に N-P-N の増量を認めたが、血中アンモニア値は 3 例とも異常を認めなかった。

これら入院時の検査成績は、いずれも経過とともに好転している。しかし、血清ビリルビン値は昏睡の進行と相反し、昏睡のさめたのち極値に達した。一方、血清トランスアミナーゼ値はいずれも急速に下降し、両者の間に、いわゆる解離現象が認められた。血中アンモニア値は全経過中変動を認めなかったが、血清鉄、LIBC 値は病勢とよく相関し、いずれも予後判定に有効であると考えられる²⁾。また、Au-Ag は病状の好転化とともに陰性化し、1 ヶ月後にはいずれも陰性となった。

激症肝炎は、病理形態学的には急性黄色肝萎縮として知られている。しかし、本邦における救命例をみると、組織学的には予想外に変化の少ない例の多いことが報告されている^{7,8)}。私どもの 3 症例も、約 1 ヶ月後に行った腹腔鏡上、肝形態にはほとんど異常を認めていない。わずかに軽度の凹凸のみられる例もあるが、平滑に近く、正常肝ないし白色肝であった。1 例に脾影を認めたが、日本住血吸虫症の既往もあり、激症肝炎との関係は明らかでない。肝生検像もいずれも変化が少なく、激症肝炎を疑わしめる所見を欠いた。わずかに、中心静脈壁の肥厚などが、当疾患を疑わしめる所見として認められたにすぎない。その他 3 症例を通じ、小壊死巣、好中球の浸潤、胆汁うっ滞などが軽度認められた。第 2 例に認めた門脈域の拡大、線維化は、日本住血吸虫症による変化とも疑われたが、虫卵は認められなかった。

結 論

発病後 2～6 日の間に急激に進行し、昏迷、または昏睡状態となった激症肝炎の 3 治験例について報告した。

1) いずれも副腎皮質ホルモンの大量使用を行った。

本剤の発病初期の大量使用は有効であり、一応試むべきものとする。

2) 血液生化学的検査では、その経過において、血清トランスアミナーゼ値と血清ビリルビン値の間に、いわゆる解離現象を認めた。プロトロンビン値、血清鉄、LIBC 値は、よく病勢と相関した。

3) 覚醒後、1ヵ月後に行った腹腔鏡所見、肝生検所見上、いずれも激症肝炎を疑わしめる所見に乏しく、変化が少なかった。

文 献 1) 佐々木博ほか：急性肝不全に対する交換輸血療法の効果に関する臨床的研究，肝臓 12 : 576, 1971. 2) 井内正彦ほか：重症肝炎の臨床的観察（第

6 回日本肝臓学会東部会 1972. 1). 3) Adams, R. D. & Foley, J.M.: The neurologic disorder associated with liver disease in "Metabolic and Toxic Disease of the Nervous system" Vol 32, A. Res. Nerv. & Ment. Dis., Proc., Baltimore, Williams & Wilkins, 1953. 4) 織田敏次ほか：肝性昏睡の重症度判別と対策，綜臨 16 : 2527, 1967. 5) 三辺謙ほか：亜急性肝炎と激症肝炎，内科 24 : 841, 1969.

6) 市田文弘：肝性昏睡，臨床科学 521 : 7. 7) 太田康幸：激症肝炎の治療，日消誌 862 : 68, 1971.

8) 楠本征夫ほか：激症肝炎の5例，日内誌 61 : 1299, 1972.

*

*

*

*

*

*

*